

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)
PAR

Emile GATOVSKY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne de l'Hôpital Rothschild

né à Paris, le 27 Juillet 1909

Essai de traitement par l'Histidine
des
troubles gastriques fonctionnels de la grossesse

Quelques considérations
sur l'Histidinurie de la gestation

Président : M. LEVY-SOLAL, Professeur.

EDITIONS FUSTIER
8, rue de Choiseul
PARIS

31

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)
PAR

Emile GATOVSKY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne de l'Hôpital Rothschild

né à Paris, le 27 Juillet 1909

Essai de traitement par l'Histidine
des
troubles gastriques fonctionnels de la grossesse

Quelques considérations
sur l'Histidinurie de la gestation

Président : M. LEVY-SOLAL, Professeur.

EDITIONS FUSTIER
8, rue de Choiseul
PARIS

I. — PROFESSEURS

Le Doyen : TIFFENEAU.

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE
Physique médicale	Léon BINET
Chimie médicale	STROHL
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT
Pathologie médicale	BAUDOIN
Pathologie chirurgicale	ABRAMI
Anatomie pathologique	MONDOR
Histologie	LEROUX
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY
Thérapeutique	TIFFENEAU
Hygiène et médecine préventive	HARVIER
Médecine légale	TANON
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER
Clinique médicale	CHIRAY
Hygiène et clinique de la première enfance	LOEPER
Clinique des maladies des enfants	CARNOT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLERC
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Marcel LABBE
Clinique des maladies du système nerveux	LEREBoullet
Clinique des maladies infectieuses	NOBECOURT
Clinique chirurgicale	H. CLAUDE
Clinique ophtalmologique	GOUGEROT
Clinique urologique	GUILLAIN
Clinique d'accouchements	LEMIERRE
Clinique gynécologique	CUNEO
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GOSSET
Clinique thérapeutique médicale	GREGOIRE
Clinique oto-rhino-laryngologique	LENORMANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	TERRIEN
Clinique propédeutique	CHEVASSU
Clinique de la tuberculose	COUVELAIRE
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	JEANNIN
Clinique de cardiologie	LEVY-SOLAL
Clinique de neuro-chirurgie	MOCQUOT
Assistance médico-sociale	OMBREDANNE
Professeurs sans chaire	RATHERY
	LEMAITRE
	Pierre DUVAL
	M. VILLARET
	TROISIER
	MATHIEU
	LAUBRY
	Clovis VINCENT
	N...
	HAZARD
	HOVELACQUE
	MULON
	OLIVIER
	SANNIE
	VERNE



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD Henri . . .	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne..	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM.	
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale
LAVIER	Parasitologie
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie,
CHAILLEY - BERT . .	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRI . . .	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCC	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR- VALLERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME ET A MON FILS

A MON FRERE

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL

*Professeur de Clinique Obstétricale,
Accoucheur de l'Hôpital Saint-Antoine*

*Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

Hommage très respectueux.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL WALTHER

Accoucheur de l'Hôpital de Rothschild

Qui nous a inspiré ce travail, qui nous a guidé dans son étude et dont l'enseignement nous a été si profitable.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude et de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON
Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ LEVY-VALENSI
Médecin des Hôpitaux

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A MADAME LE DOCTEUR B. TEDESCO
Assistant d'Electro-Radiologie des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PORTES
Accoucheur de l'Hôpital Bichat

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. FRANÇOIS
Chef de Clinique adjoint à la Faculté de Médecine.

En témoignage de notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE HALPHEN
Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Saint-Antoine

A MONSIEUR LE DOCTEUR VICTOR
Assistant de la Maternité de l'Hôpital Rothschild.

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages et Externat

Monsieur le Professeur ACHARD.

Monsieur le Professeur LEJARS (*in memoriam*).

Monsieur le docteur BENSAUDE (*in memoriam*).

Monsieur le Professeur Agrégé BRULÉ.

Monsieur le Docteur FREDET,

Monsieur le Docteur LESNÉ.

Monsieur le Docteur LAUBRY.

Monsieur le Professeur LEVY-SOLAL.

Monsieur le Docteur LOUSTE (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur LEIBOVICI.

Monsieur le Professeur Agrégé LEVY-VALENSI.

Monsieur le Docteur BOLTANSKI.

Monsieur le Docteur TZANCK.

Monsieur le Docteur HALBRON.

Internat de l'Hôpital Rothschild

Monsieur le Docteur WALTHER.

Monsieur le Docteur Bertrand ZADOC-KAHN.

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, la thérapeutique par les acides aminés s'est étendue progressivement.

Sous forme d'association tryptophane et histidine, les acides aminés furent d'abord utilisés par Fontès et Thivolle, qui montrèrent que l'insuffisance d'hémoglobine se ramenait à une carence en tryptophane et histidine.

Puis des travaux de J. Lenormand (1933), de Weiss et Aron (1933), mirent en évidence l'action sédative de l'histidine sur la symptomatologie fonctionnelle des ulcères gastro-duodénaux.

J. Lenormand et notre maître, P. Halbron, étendirent les indications de l'histidinothérapie aux manifestations cliniques du rhume des foins, de l'angine de poitrine, de la maladie de Raynaud, enfin Lenormand signale, en mars 1935, « l'action anti-émétisante de l'histidine dans certains états de la grossesse en particulier, qu'il s'agisse de vomissements banaux, ou incoercibles ».

En 1935, un premier et rapide succès thérapeutique, obtenu par l'histidine dans un cas de gastralgie particulièrement rebelle à tout traitement, rendant presque impossible toute alimentation chez une jeune femme gravide de 7 mois environ, a incité notre maître, le Docteur Walther, à poursuivre ces essais en les étendant progressivement aux autres troubles gastriques fonctionnels de

la gestation, tout d'abord dans quelque cas de la Consultation prénatale du service de M. le Professeur Lévy-Solal (Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine), ensuite, et d'une façon plus systématique, dans son service de la Maternité de l'Hôpital de Rothschild..

Nous avons voulu consigner dans cet ouvrage les résultats de cet essai thérapeutique par l'histidine, opposé aux troubles gastriques fonctionnels de la gestation, méthode que nous avons appliquée sur les conseils et les indications de M. le Docteur Walther, à une série de 110 malades, pour la plupart observées et suivies dans son service, un certain nombre appartenant à la clientèle de ville.

Nous rappellerons brièvement en premier lieu la symptomatologie des brûlures gastriques, des vomissements de la gestation, avec un aperçu succinct de leur pathogénie.

Nous poursuivrons par l'exposé de la technique du traitement et nous en donnerons les résultats obtenus dans nos observations. Nous essaierons de préciser le mode d'action de l'histidine, en consacrant un chapitre spécial à l'histidinurie de la gestation, avec nos propres recherches à ce sujet, et en examinant s'il est possible d'établir des relations entre cette excrétion et l'action médicamenteuse de l'histidine.

Nous donnerons finalement les conclusions que nous avons cru possible de dégager de ces différents chapitres.

LES « BRÛLURES D'ESTOMAC » DE LA GESTATION

Les « brûlures d'estomac » sont fréquemment accusées par la femme enceinte, qui attribue d'ailleurs à cette sensation un siège très variable, qu'elle localise tantôt tout le long du trajet de l'œsophage, tantôt à la région épigastrique. Ce symptôme qui peut coexister avec les autres troubles gastriques de la grossesse (nausées, crampes, vomissements) — qui sont surtout l'apanage du premier tiers de la gestation — peut également disparaître avec ceux-ci dès le milieu de la gestation ; mais, dans un nombre assez important de cas, les brûlures peuvent se prolonger au delà de ce terme ou même faire leur apparition, et d'une façon isolée, dans la deuxième moitié seulement de la gestation.

Extrêmement variables et capricieuses dans leur apparition, elles semblent complètement indépendantes de l'alimentation, survenant, tantôt à jeun, tantôt avant ou après les repas, fréquemment la nuit, et sans suivre chez la même femme un horaire fixe.

Elles sont souvent calmées par des moyens thérapeutiques courants : alcalins ou antispasmodiques, mais dans d'autres cas, elles se montrent rebelles à tout traitement

ou ne sont atténuées que très passagèrement. Elles peuvent se prolonger pendant toute la durée de la gestation, exceptionnellement au delà de l'accouchement : (Obs. : N° XXVIII —) et rendre par leur ténacité et leur intensité l'alimentation très difficile ; le sommeil est souvent troublé, et nous avons noté dans quelques cas une insomnie complète. (Obs. XIV, XXI, XLIX, L, etc...)

C'est à l'hyperchlorhydrie que l'on attribue généralement l'apparition des brûlures d'estomac. Mais les examens chimiques du suc gastrique ont démontré la rareté de l'excès d'acide chlorhydrique, dans 10 % des cas seulement (Krahmer et Petersen) ; et ces mêmes auteurs ont, par contre, trouvé dans environ 85 % des cas, une diminution nette de l'acide chlorhydrique et une légère diminution de la pepsine, et cela, dès les premiers mois de la grossesse. Cet état se prolonge pendant toute la durée de celle-ci, pour revenir à des chiffres normaux, vers les douzième-quinzième jours des suites de couches. Les résultats obtenus d'abord sur une série de femmes dont la gestation était normale, ont été sensiblement les mêmes que ceux obtenus chez les gestantes se plaignant de brûlures d'estomac.

Ces travaux confirmés par d'autres auteurs, démontrent par conséquent que les brûlures d'estomac de la femme enceinte sont indépendantes du chimisme gastrique.

Krahmer et Petersen attribuent à la modification de l'innervation du système neuro-végétatif de l'estomac le rôle primordial dans la genèse des brûlures.

Les examens radiologiques en série de l'estomac de la femme gravide ont montré une hypertonie gastrique

traduisant également l'hyperexcitabilité du système nerveux de l'estomac (Schubert).

Polonski explique « l'estomac des femmes enceintes » par un « déséquilibre fonctionnel du filtre gastrique ».

Pour Lœper, les sensations de brûlures se trouveraient liées à une hyperesthésie de la muqueuse gastrique ou œsophagienne, sous la dépendance du nerf pneumogastrique, qui participerait à toutes les lésions de la muqueuse gastrique.

D'après Faroy, la muqueuse, qui n'a d'ailleurs pas de sensibilité propre, se trouve en état d'hyperexcitabilité, manifestée par les variations du suc gastrique (hypo — ou plus rarement hyperchlorhydrie — ou hypomucie).

Mais les brûlures dites gastriques devraient plutôt « être rapportées et localisées au plexus solaire » car « les brûlures de la région gastrique siègent sur la ligne médiane, en général, au point épigastrique » (Faroy).

Il semble donc, et nous le verrons encore plus nettement dans le chapitre des vomissements, qu'on puisse rattacher les brûlures d'estomac au cours de la gestation à un déséquilibre du système neuro-végétatif de l'estomac et des régions connexes, déséquilibre que l'on peut considérer comme une réaction de sensibilisation de l'organisme à la nidation de l'œuf.

LES VOMISSEMENTS

On entend par « vomissements de la grossesse » l'apparition de vomissements au cours d'une gestation chez une femme indemne de toute affection émetisante antérieure à la grossesse ou survenue au cours de celle-ci.

Ils débutent souvent dès la fin du premier mois de gravidité, ont en général disparu à la fin du quatrième mois, mais parfois on assiste à leur reprise à l'approche du terme.

Leur fréquence est des plus variables, et entre les formes légères et les vomissements graves ou « incoercibles », on observe toutes les transitions cliniques. S'il est possible d'admettre un seul et même processus qui fait naître le vomissement, processus dépendant directement de l'apparition d'une gestation et lié intimement à la présence de celle-ci, il semble également plausible que les différences de degré ne font que refléter les différences de réactions individuelles de chaque organisme. Ces réactions répondraient par des manifestations diverses et de gravité variable à la même cause déclanchante.

La multiplicité et la variabilité des constatations fonctionnelles ou organiques, les succès ou échecs thérapeutiques dans un syndrome en apparence identique, ne peuvent qu'appuyer cette façon de voir.

Sans vouloir insister sur le tableau clinique bien connu des vomissements gravidiques, nous rappellerons brièvement les diverses interprétations qui en ont été données.

Une théorie reflexe suppose que les transformations génitales provoquent un réflexe utéro-gastrique, comparable à ce qui se produit dans certaines affections utérines, telles les déviations (Mac Clintock-Hewitt).

Les théories toxiques sont nombreuses.

L'intoxication d'origine intestinale est aujourd'hui délaissée.

Par contre, l'auto-intoxication a de nombreux adeptes. On l'explique facilement par les troubles des divers métabolismes (des protéines, des glucides, du calcium, de l'eau, etc...), et d'ailleurs, beaucoup d'auteurs rattachent ces troubles à l'insuffisance hépatique (M. Labbé).

Celle-ci est la règle au cours de la grossesse, mais à des degrés bien différents.

Reste à démontrer si le trouble des métabolismes pré-existe aux vomissements ou lui sont secondaires, ou encore s'ils ne peuvent exister sans vomissements.

La théorie exprimée par le terme commode de « toxémie gravidique » a rallié de nombreux suffrages. Des toxines seraient produites par l'œuf lui-même pour certains auteurs (Bar, cité par Brindeau) par le fœtus pour d'autres, par le syncitium, ou encore par les albumines hétérogènes ovulaires provenant du gamète mâle (Le Lorier).

La conception dyspeptique de G. Leven, malgré son succès thérapeutique, représente plutôt une définition terminologique ou clinique qu'une pathogénie.

Les théories endocriniennes sont aussi nombreuses, ou presque, que le nombre des glandes à sécrétion interne.

Certaines d'entre elles ont abouti d'ailleurs à des essais thérapeutiques souvent intéressants, et, parmi elles, citons : la dysthyroïdie (hyper ou hypothyroïdie (Gaujoux) ; l'insuffisance surrénale (Billiard-Rathery) ; le défaut de sécrétion du corps jaune (Pinard-Devraigne) ; l'excès de prolan dans le sang, dont l'origine doit être recherchée au niveau du plasmode (Brindeau).

Le rôle du système nerveux invoqué par de nombreux auteurs — peut être moins en tant que facteur pathogénique immédiat, que comme intermédiaire agissant puissamment, mais d'une influence certaine sur l'évolution du syndrome — est diversement interprété.

Pour les uns, l'élément psychique est prépondérant ; il est certain que son rôle est très important, prouvé d'ailleurs par l'action favorable, souvent surprenante qu'exerce le simple isolement et la psychothérapie.

Pour d'autres, c'est le système neuro-végétatif, qui tant pour la genèse, que pour l'entretien des vomissements semble représenter le facteur primordial sur bon nombre de malades atteintes d'hyperemesis.

Voron et Pigeaud (in thèse de Cardaire) ont insisté sur les troubles du système neuro-végétatif ; sur 18 observateurs de vomissements graves, 16 ont manifesté des troubles cliniques de dérèglement vago-sympathique, soit avec vagotonie, soit avec état complexe d'hyperexcitabilité du sympathique et du vague. Cependant, ces auteurs notent la « fréquence des signes de sympathicotonie, et ceci en opposition avec les données classiques qui tendent à rapporter les vomissements à un état vagotonique ».

Pour le Professeur Lévy-Solal, les vomissements de la grossesse entrent dans le cadre des phénomènes d'anaphylaxie et cette affection gravidique « présente des carac-

tères bien spéciaux, qui tant par ses aspects cliniques, que par ses caractères biologiques, le rapprochent des phénomènes colloïdoclasiques ou anaphylactique. Le déclenchement brusque sous forme de crise, la cessation rapide sous des influences diverses, l'atténuation progressive avec l'évolution de la gestation; sont autant de particularités spéciales à ce syndrome qui l'apparentent aux réactions anaphylactiques. »

Cette conception trouve sa confirmation dans le résultat des épreuves aux anti-réactions : une gestante, atteinte de vomissements, ayant fait un avortement, réagit par une nouvelle crise de vomissements après la cuti-réaction pratiquée avec des extraits de l'œuf expulsé.

Par contre, ces cuti réactions chez des femmes non gravides, ou chez des hommes, se sont montrées sans action.

Et l'auteur ajoute :

« Il semble que, dans ces cas, l'organisme soit fortement sensibilisé par les albumines fœtales que l'insuffisance protéopexique du foie a laissé pénétrer dans le courant sanguin..... »

Cependant les phénomènes d'intolérance n'expliquent pas les troubles profonds auxquels aboutissent les vomissements graves. La genèse est la suivante :

« Ces réactions organiques secondaires, résultant d'une manifestation d'intolérance initiale peuvent donc avoir une action de réciprocité et devenir de nouveaux facteurs émettants. Il s'établit ainsi un véritable « cercle vicieux » dont le mécanisme complexe de ces accidents expliquant dès lors que toute théorie invoquée puisse avoir une part de vérité. »

Voron et Pigeaud (in thèse de Cardaire) interprètent

ainsi l'apparition des troubles du système neuro-végétatif :

« Pour beaucoup d'auteurs, les manifestations sympathiques ne sont très souvent pas autre chose que le reflet ou le témoignage des modifications endocriniennes.....

» Toute femme devenant enceinte présente des modifications endocriniennes... ces modifications endocriniennes se traduisent par des modifications du système neuro-végétatif, modification dont l'une des expressions cliniques les plus habituelles est le vomissement. »

*
**

De ces notions aussi multiples que complexes, dont l'importance varie d'ailleurs d'un sujet à l'autre, il semble qu'on puisse dégager quelques faits que l'on peut classer dans l'ordre suivant :

Le « *primum movens* » la cause déclenchante, c'est la fécondation, la nidation de l'œuf dans l'utérus.

On peut considérer, à ce moment, le vomissement comme une réaction d'intolérance digestive, dû à une sensibilisation de l'organisme maternel aux extraits ovulaires ou placentaires. Cette réaction même, traduit un état de déséquilibre neuro-végétatif.

Dans un deuxième temps, les vomissements sont entretenus ou aggravés par un psychisme particulier à chaque malade, ou à son entourage.

Cette aggravation finit par atteindre certains organes ou systèmes d'organes, créant d'abord des lésions purement fonctionnelles, mais qui sont décélables quelquefois par des réactions de laboratoire. Les lésions peuvent devenir elles-mêmes de nouveaux facteurs émetisants, créant

ainsi un « cercle vicieux », dont les éléments d'origines diverses retentissent cependant les uns sur les autres, pour aboutir progressivement aux vomissements graves. Et si une thérapeutique appropriée n'arrive pas à couper ce cercle vicieux, ces lésions, d'abord purement fonctionnelles, vont devenir organiques, irréversibles, et aboutiront au syndrome décrit sous le terme de « vomissements incoercibles », et finalement à une issue fatale.

Si donc, nous ne pouvons pas empêcher l'éclosion des vomissements, réaction de sensibilisation imprévisible, nous pourrons plus facilement nous attaquer au terrain, qui, à notre avis, entretient et finit par aggraver les vomissements, c'est-à-dire au déséquilibre neuro-végétatif.

METHODE D'UTILISATION

I. — MATÉRIEL

1° *Solution injectable.* — La solution injectable que nous utilisons pour toutes nos séries de traitement est une solution de mono-chlorhydrate d'histidine neutralisée dosée à 4 0/0.

2° *Instrumentation.* — a) une seringue de 1 ou 2 cmc. normale.

b) une aiguille, dite à « injection intra-dermique », de 4/10^e de millimètre de diamètre, avec un biseau bien effilé.

II. — DOSE A UTILISER

Nous utilisons des ampoules de 1 cmc., injectées en totalité ordinairement, soit 0 gr. 04 de chlorhydrate d'histidine.

Il est assez difficile de préciser la dose minima au-dessous de laquelle le traitement reste inefficace.

On obtient parfois d'excellents résultats avec 1/4 ou 1/2 cmc.

Enfin les doses supérieures à 1 cmc. ne paraissent pas présenter des résultats plus favorables.

III. — LIEU ET MODE DES INJECTIONS

Nous pratiquons des injections intra-dermiques au niveau du creux épigastrique, et parfois plus haut, dans la région xiphoïdienne, si la patiente présente du pyrosis.

Après désinfection de la peau, on se contente d'enfoncer seulement le biseau de l'aiguille dans la peau en présentant pour cela l'aiguille selon un plan presque parallèle à la peau : on pousse alors *très lentement* le piston de la seringue.

L'injection intra-dermique détermine ainsi une papule circonscrite, régulière, d'aspect blanc neige, qui rougit légèrement après quelques instants, avec ou sans placard d'érythème au pourtour.

Le nombre de papules dermiques que nous provoquons est variable : nous fermons 2 à 4 papules distantes les unes des autres de 2 à 3 centimètres, injectant au total 1 cmc. d'histidine.

Les injections d'histidine sont inoffensives et presque indolores. Après plusieurs centaines d'injections pratiquées dans le service de notre Maître le Docteur Walther, nous n'avons jamais observé la moindre ébauche d'incident. L'injection n'est suivie absolument d'aucune réaction générale et la réaction locale elle-même est réduite au minimum.

Ces injections au niveau de la région épigastrique impressionnent parfois certains sujets émotifs, et la pénétration strictement dermique est parfois légèrement douloureuse : les injections sont d'ailleurs plus ou moins sensibles d'un sujet à l'autre.

Elles peuvent provoquer une sensation de pincement de la peau assez accentuée, une sensation de picotement, de cuisson, qui ne dure que le temps durant lequel le piston chasse le liquide dans le derme.

En poussant l'injection avec une *extrême lenteur*, ces quelques sensations désagréables sont très réduites.

La resorption de la papule est rapide et s'effectue en 10 à 30 minutes environ.

Nous avons préféré les injections par voie intra-dermique à toute autre voie, car les travaux de J. Lenormand ont démontré l'efficacité accrue de cette méthode, et voici comment il s'exprime :

« Nous avons utilisé la voie intra-dermique.

« Pensant que les acides aminés ont un tropisme nerveux particulier, nous avons injecté la solution de tryptophane et d'histidine dans la peau, de même origine embryologique que les tissus nerveux et qui, pour certains auteurs serait riche en éléments d'origine sympathique. L'expérience semble nous avoir donné raison... c'est en injectant dans le derme la solution d'acides aminés, même à la faible dose de 2/10^e cmc., que l'on observe les améliorations les plus rapides.... » (J. Lenormand.)

Pour éviter des causes d'erreurs d'interprétations, nos malades ne furent soumis qu'au traitement par l'histidine, à l'exclusion de toute autre toute thérapeutique, diététique ou médicamenteuse.

IV. — CONDUITE DU TRAITEMENT

L'injection est répétée tous les jours ou à la rigueur tous les deux jours.

Le nombre total des injections dépend de l'évolution du syndrome douloureux, il est donc très variable; car si certaines gastralgies disparaissent après une ou deux injections, d'autres demandent quatre, six et plus. Il faut continuer les injections jusqu'à la sédation complète de tous les troubles accusés par la malade.

Néanmoins si après une série de dix injections consécutives, aucun résultat n'a été atteint, aucune ébauche d'amélioration ne s'est manifestée, l'expérience nous a montré qu'un nombre plus élevé d'injections n'améliorera plus la situation.

Dans certains cas où il se produit une reprise des symptômes après un intervalle libre plus ou moins prolongé, la guérison a été obtenue par une seule injection, alors qu'il en fallait plusieurs pour arrêter la première poussée.

Il n'existe pratiquement aucune contre-indication, car au cours de nos quelques centaines d'injections d'histidine, appliquées à des femmes indemnes de toute tare apparente ou au contraire atteintes d'affections organiques les plus variables, nous n'avons jamais constaté le moindre incident.

OBSERVATIONS

Nos observations ont porté sur 110 malades. Nous les avons classées, d'une façon peut-être un peu artificielle, mais nécessaire pour obtenir une certaine clarté d'exposition, dans les chapitres suivants :

1° Nausées pures.

2 Crampes d'estomac.

3° Brûlures pures.

4° Vomissements purs.

5° Vomissements associés à des brûlures et syndromes complexes comprenant vomissements, brûlures, nausées, crampes, etc.

En réalité, dans certaines de nos observations il existait une association de deux ou plusieurs de ces manifestations.

I. — NAUSÉES

Observation I. — Mme La..., 24 ans, I pare, grossesse de quatre mois. — Nausées intenses depuis le début de la grossesse. Après deux injections, guérison complète persistant jusqu'à l'accouchement.

Observation II. — Fog..., 26 ans, I pare, grossesse de deux mois. — Nausées intenses, accompagnées de sensation de vertiges. Amélioration très nette pendant un mois et demi, puis récurrence légère non traitée, parce que très supportable.

Observation III. — Waj..., 26 ans, I pare, grossesse de cinq mois. — Nausées, crampes d'estomac, palpitations cardiaques sans lésion organique. Après trois injections, guérison complète jusqu'à l'accouchement.

II. — CRAMPES D'ESTOMAC

Observation IV. — Alf..., 20 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Crampes violentes après chaque repas. Trois injections, guérison jusqu'à l'accouchement.

Observation V. — Hel..., 25 ans, I pare, septième jour des suites de couches. — Depuis le septième mois de grossesse jusqu'à ce jour des suites de couches, crampes intenses après chaque repas. Deux injections, guérison complète.

Observation VI. — Gra..., 30 ans, II pare, premier jour des suites de couches. — Depuis le huitième mois de grossesse violentes crampes, Deux injections, guérison.

Observation VII. — Did..., 22 ans, I pare, grossesse de six mois. — Crampes assez intenses. Une injection, guérison persistant jusqu'à l'accouchement.

Observation VIII. — Lei... 28 ans, II pare, grossesse de six mois. — Crampes intenses, nausées +. Une injection, amélioration très sensible jusqu'à l'accouchement.

Observation IX. — Rot..., 28 ans, II pare, sixième jour des suites de couches. — Crampes d'estomac très fréquentes depuis 6 jours. Deux injections, guérison.

Observation X. — Ar... 38 ans, II pare, grossesse de huit mois. — Depuis un mois, crampes marquées après chaque repas ; trois injections, guérison.

III. — BRULURES D'ESTOMAC

Observation XI. — Za..., 34 ans, III pare, grossesse de sept mois. — Brûlures d'estomac et pyrosis très violents. Depuis quatre mois deux à trois crises par jours de deux heures chacune. Trois injections : guérison définitive jusqu'à l'accouchement.

Observation XII. — Rav..., 30 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Brûlures depuis le début de la grossesse, devenues plus intenses depuis quinze jours. Trois injections, guérison jusqu'à l'accouchement.

Observation XIII. — Pot..., 21 ans, I pare, grossesse de sept mois. — Brûlures datant de deux mois et demi de grossesse. Deux injections, guérison complète pendant vingt-six jours. Reprise légère, que la malade refuse de traiter car très tolérable.

Observation XIV. — Morg..., 28 ans, I pare, grossesse de sept mois et demi. — Brûlures + pyrosis intenses, nocturnes entraînant de l'insomnie continuelle depuis un mois. Plusieurs essais thérapeutiques sans résultat.

Une injection, guérison définitive jusqu'à l'accouchement.

Observation XV. — Ourt..., 32 ans, II pare, grossesse de huit mois et demi. — Syndrome identique, trois injections, guérison définitive.

Observation XVI. — Wel..., 28 ans, II pare, grossesse de huit mois et demi. — Brûlures depuis quatre mois, deux à trois accès par jour. Insomnie. Une injection, guérison pendant 13 jours. Reprise sous une forme *très atténuée*, n'ayant pas été traitée.

Observation XVII. — Jac..., 30 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Brûlures après chaque repas depuis un mois. Insomnie. Trois injections, guérison définitive.

Observation XVIII. — Cri..., 21 ans, I pare, grossesse de six mois. — Depuis deux mois, brûlures très violentes, surtout nocturnes avec insomnie fréquente. Une injection, guérison à peu près complète.

Observation XIX. — Tor..., 21 ans, I pare, grossesse de six mois. — Depuis quinze jours, brûlures d'intensité moyenne. Quatre injections, guérison définitive.

Observation XX. — Le..., 31 ans, II pare, grossesse de six mois. — Syndrome identique. Trois injections, guérison pendant deux mois. Reprise au huitième mois sous forme de deux vomissements par jour. Deux injections, guérison définitive.

Observation XXI. — Gil..., 30 ans, I pare, grossesse de 7 mois. — Brûlures violentes et nocturnes. Insomnie depuis un mois. Aucun traitement n'agit. Deux injections, guérison qui persiste un mois et demi. Rechute guérie par deux nouvelles injections.

Observation XXII. — Das... 25 ans, I pare, grossesse de sept mois. — Depuis un mois brûlures moyennes. Une injection, guérison définitive.

Observation XXIII. — Hec..., 37 ans, IV pare, grossesse à terme. — Depuis deux mois, brûlures très intenses. Insomnie. Une injection, amélioration nette.

Observation XXIV. — Cost..., 28 ans, I pare, grossesse de sept mois. — Brûlures depuis le début de la grossesse. Insomnie. Six injections, guérison pendant 10 jours. Forte reprise guérie par une injection.

Observation XXV. — Fr..., 26 ans, I pare, grossesse de 5 mois. — Depuis deux mois, brûlures légères. Une injection, guérison définitive.

Observation XXVI. — Sz..., 28 ans, II pare, grossesse de quatre mois. — Depuis quinze jours, brûlures intenses. Amélioration nette après une injection. Rechute et nouvelle amélioration pendant deux mois après deux injections.

Observation XXVII. — Des..., 19 ans, I pare, grossesse de cinq mois. — Brûlures assez légères. Guérison pendant deux mois et demi après 4 injections. Rechute légère guérie définitivement par une injection.

Observation XXVIII. — Ber... 33 ans, IV pare, troisième jour des suites de couches. — Depuis trois mois, brûlures très intenses. Deux injections, disparition totale des brûlures.

Observations XXIX. — Ni..., 29 ans, III pare, grossesse de six mois. Quatre injections, guérison définitive.

Observation XXX. — Br..., 42 ans, V pare, grossesse de cinq mois. — Depuis le début de la grossesse, brûlures très intenses, à prédominance diurne. Six injections, amélioration légère.

Observation XXXI. — Gol..., 34 ans, III pare, grossesse de sept mois. — Depuis deux mois, brûlures très intenses avec crampes d'estomac. Deux injections, guérison définitive et complète.

Observation XXXII. — Mer..., 32 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Brûlures d'intensité moyenne. Une injection, guérison.

Observation XXXIII. — Gau..., 26 ans, I pare, grossesse de sept mois. — Depuis trois mois, brûlures très fortes. Insomnie. Quatre injections, amélioration moyenne.

Observation XXXIV. — Per..., 34 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Brûlures intenses. Echecs thérapeutiques. Quatre injections, amélioration moyenne pendant un mois. Rechute non traitée, (revue seulement au moment de son accouchement).

Observation XXXV. — J.-B..., 20 ans, I pare, grossesse de trois mois. — Brûlures marquées avec crampes et nausées + +. Six injections, guérison complète.

Observation XXXVI. — Meh..., 24 ans, I pare, grossesse de quatre mois. — Brûlures avec nausées. Cinq injections, guérison pendant quatre mois. Forte reprise au huitième mois non traitée.

Observation XXXVII. — Hu..., 25 ans, I pare, grossesse de quatre mois. — Brûlures fortes avec sialorrhée et nausées. Quatre injections, guérison définitive.

Observation XXXVIII. — Vir..., 24 ans, I pare, grossesse de cinq mois. — Brûlures très fortes, crampes. Une injection, guérison définitive.

Observation XXXIX. — Jon..., 25 ans, II pare, grossesse de sept mois. — Brûlures intenses. Une injection, sédation sensible.

Observation XL. — Lous..., 31 ans, I pare, grossesse de six mois. — Depuis trois semaines, brûlures d'intensité moyenne. Deux injections, amélioration légère.

Observation XLI. — Köpl..., 29 ans, I pare, grossesse de cinq mois. — Depuis deux mois, brûlures intenses avec nausées. Trois injections, guérison totale.

Observation XLII. — Fu..., 22 ans, I pare, grossesse de quatre mois. — Depuis un mois, brûlures très violentes avec insomnie. Thérapeutique habituelle sans effet. Quatre injections, guérison.

Observation XLIII. — Jer..., 42 ans, II pare, grossesse de quatre mois. — Brûlures légères mais persistantes. Deux injections, guérison.

Observation XLIV. — Ko..., 27 ans, II pare, grossesse de huit mois. — Depuis le début de la grossesse, brûlures +++. Pyrosis +++. Trois injections, guérison totale et définitive.

Observation XLV. — Bar..., 33 ans, IV pare, grossesse à terme. — Depuis un mois, brûlures +++. Insomnie. Deux injections, guérison complète.

Observation XLVI. — Pre..., 35 ans, I pare, grossesse de sept mois et demi. — Brûlures +. Deux injections, guérison.

Observation XLVII. — To..., 26 ans, II pare, grossesse de sept mois. — Depuis le début de la grossesse brûlures + et pyrosis + non calmées par les alcalins et les poudres absorbantes. Depuis quinze jours, grosse aggravation des douleurs avec insomnie. Six injections, amélioration assez sensible. Nous essayons l'histamine et la novocaïne suivant la même technique intra-dermique, puis 5cmc. d'histidine intra-musculaire pendant plusieurs jours, sans obtenir de meilleur résultat.

Observation XLVIII. — Zal..., 34 ans, III pare, grossesse près du terme. — Brûlures +. Pyrosis +. Deux injections, grosse amélioration.

Observation XLIX. — God..., 30 ans, I pare, grossesse

de huit mois et demi. — Depuis dix jours, brûlures intenses, crampes d'estomac. Insomnie totale. Deux injections, grosse amélioration.

(Malade traitée par le Docteur Hambourg d'après nos indications).

Observation L. — Ro..., II geste, grossesse de six mois. — Depuis plusieurs semaines, brûlures intenses diurnes et nocturnes, rebelles à tout traitement. Six piqûres d'histidine, grosse amélioration après trois, et guérison après 6 piqûres.

(Malade traitée par le Docteur Hambourg d'après nos indications.)

VOMISSEMENTS

Observation LI. — Ros..., 31 ans, I pare, grossesse de un mois. — Cinq vomissements par jour depuis dix jours. Six injections, disparition totale et définitive jusqu'à l'accouchement.

Observation LII. — Com..., 28 ans, I pare, grossesse de trois mois. — Quatre vomissements par jour depuis un mois. Deux injections, guérison pendant trois semaines. Reprise avec un vomissement par jour que l'on ne peut guérir malgré trois nouvelles injections.

Observation LIII. — Sol..., 36 ans, I pare, grossesse de deux mois. — Quatre vomissements par jour avec nausées, depuis un mois. Trois injections, guérison complète.

Observation LIV. — Fle..., 19 ans, II pare, grossesse de six mois. — Depuis un mois, trois vomissements par jour. Deux injections, guérison.

Observation LV. — Wes..., 24 ans, I pare, grossesse de deux mois et demi. — Un vomissement bilieux quotidien, le matin à jeun. Guérison après une injection. Un mois plus tard reprise de trois vomissements. Guérison pendant deux mois après trois injections. Nouvelle reprise identique, nouvelle guérison jusqu'à l'accouchement à la suite de trois injections.

Voici une observation de vomissements graves, très améliorés par l'histidine, malgré des conditions de milieu familial nettement défavorables :

Observation LVI. — Ség..., I pare, 31 ans, grossesse de deux mois. — Le début de grossesse de cette jeune femme, névropathe, autant que son entourage, était marqué par des hésitations de diagnostic : appendicite, grossesse extra-utérine, qui n'ont pas peu contribué à aggraver la symptomatologie de cette malade.

Vue le 27 juin 1938 par le Docteur Walther qui constate à ce moment une grossesse de deux mois et demi avec une retroversion utérine. Nausées, vomissements fréquents, brûlures d'estomac, asthénie marquée. Le traitement institué à ce moment est resté complètement inopérant ; au contraire, le nombre des vomissements n'a cessé d'augmenter.

Le 7 juillet : Intolérance absolue à tout aliment liquide ou solide. Grave altération psychique. Après deux injections d'histidine, le nombre des vomissements était tombé à quatre par jour avec grosse amélioration

des nausées. La persistance des troubles psychiques (hallucinations) a incité la famille à interrompre le traitement et à transférer cette malade dans une clinique où elle a échappé à notre surveillance.

Observation LVII. — Jac..., 30 ans, I pare, grossesse de 4 mois. — Depuis un mois, deux vomissements par jour avec nausées ++. Deux injections, guérison totale pendant quinze jours. Reprise de trois vomissements par jour qui disparaissent jusqu'à l'accouchement après une nouvelle injection.

Observation LVIII. — Gau..., 25 ans, I pare, grossesse de quatre mois. — Trois vomissements par jour depuis un mois. Une injection, disparition pendant un mois. Légère reprise non traitée.

Observation LIX. — Aub..., 23 ans, III pare, grossesse de deux mois. — Depuis une semaine, six à sept vomissements par jour avec nausées, vertiges, anorexie. Trois injections, guérison totale jusqu'à l'accouchement.

Observation LX. — Ros..., 27 ans, II pare, grossesse de trois mois. — Depuis un mois, trois à huit vomissements par jour avec fortes nausées. Cinq injections, guérison totale.

Observation LXI. — Sain..., 26 ans, I pare, grossesse de quatre mois. — Depuis quinze jours, cinq à huit vomissements hémorragiques par jour, avec nausées ++. Trois injections, guérison pendant huit jours. Reprise

de trois à cinq vomissements, amélioration moyenne par trois nouvelles injections.

Voici une autre observation de vomissements graves :

Observation LXII. — Gol..., 28 ans, II geste, grossesse de deux mois. — Depuis un mois, intolérance gastrique absolue, nausées intenses. Mauvais état général. Traitée ailleurs sans résultats. La malade est hospitalisée dans le service de la maternité de l'Hôpital de Rothschild. Une injection d'histidine par jour : arrêt absolu des vomissements pendant les quatre premiers jours, nausées améliorées. On cesse l'histidine : deux vomissements par jour pendant quarante-huit heures. On reprend les injections quotidiennes : les vomissements persistent encore, pendant quatre jours, puis cessent. La malade sort guérie du service après un séjour de treize jours, et après avoir reçu dix injections d'histidine.

Une semaine plus tard, la malade revient dans le service pour une reprise de cinq à dix vomissements par jour. Après trois piqûres à l'histidine : guérison complète et définitive.

Observation LXIII. — Ver..., 23 ans, II pare, grossesse de deux mois. — Depuis quinze jours, trois à quatre vomissements par jour avec nausées. Trois injections, guérison.

Observation LXIV. — Dic... 21 ans, II pare, grossesse de deux mois. — Depuis quinze jours, quatre à

cinq vomissements par jour avec nausées. Une injection, guérison totale.

Observation LXV. — Fi..., 22 ans, I pare, grossesse de trois mois. — Depuis deux mois, un vomissement à jeun par jour. Deux injections, guérison totale.

Observation LXVI. — Lit..., 32 ans, I pare, grossesse de trois mois. — Depuis un mois, huit à dix vomissements par jour avec fortes nausées. Trois injections, guérison totale pendant un mois. Reprise sous une forme légère et très supportable, pas de traitement.

Observation de vomissements dits « incoercibles »

Observation LXVII. — (Observation rapportée par le Docteur Walther à la Société de Gynécologie et Obstétrique de Paris, séance du 7 mars 1938).

— Lan... I pare, 22 ans, grossesse de deux mois et demi. — La malade entre dans le service de Maternité de Rothschild pour vomissements dits incoercibles. Malade prostrée, très déshydratée, gros amaigrissement de douze kilogrammes. Asthénie extrême. Pouls 110. Langue sèche. T. A. : $8 \frac{1}{2}$ — $5 \frac{1}{2}$ — Forte acétonurie. Dix à quinze vomissements « marc de café » par jour.

Traitée depuis plus de deux mois par les moyens les plus divers sans la moindre amélioration. On institue dès son entrée un traitement général par sérums, et une injection quotidienne d'histidine. Le lendemain, le nombre des vomissements tombe à quatre ; état général meilleur. Le surlendemain : deux vomissements.

Enfin au bout de trois jours : disparition des vomissements. On supprime l'histidine après neuf injections quotidiennes et il survient trois vomissements. On reprend l'histidine jusqu'à la sortie de la malade, dix-huit jours après son entrée, et les vomissements cessent définitivement jusqu'à l'accouchement.

BRULURES D'ESTOMAC ET VOMISSEMENTS

Observation LXVIII. — Mad..., 23 ans, I pare, grossesse de sept mois. — Depuis un mois, brûlures et trois vomissements alimentaires, abondants par jour, souvent bilieux, avec fortes nausées. Quatre injections, guérison.

Observation LXIX. — Sz..., 30 ans, II pare, grossesse de huit mois. — Depuis un mois, brûlures +, six-huit vomissements par jour, nausées. Deux injections guérison.

Observation LXX. — Mou..., 31 ans, III pare, grossesse de sept mois. — Syndrome identique. Trois injections, guérison.

Observation LXXI. — Caz..., 32 ans, II pare, grossesse de sept mois. — Brûlures +++ ; un-deux vomissements par jour. Quatre injections, guérison.

Observation LXXIII. — Gel..., 32 ans, II pare, grossesse de huit mois. — Depuis le début de la grossesse, brûlures +, trois vomissements par vingt-quatre heures,

fortes nausées. Quatre injections, guérison pendant quinze jours. Reprise et nouvelle guérison par deux injections.

Observation LXXIV. — Pr..., 23 ans, I pare, grossesse de sept mois. — Depuis deux mois environ, brûlures +++ avec deux vomissements par jour et nausées. Deux injections, guérison pendant quinze jours. Reprise légère non traitée car bien supportée.

Observation LXXV. — Fis..., 28 ans, I pare, grossesse de cinq mois. — Syndrome semblable. Deux injections, guérison totale jusqu'à l'accouchement.

Observation LXXVI. — Fis..., 25 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Syndrome identique. Quatre injections, guérison totale jusqu'à l'accouchement.

Observation LXXVII. — Tel..., 30 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Depuis deux mois, brûlures, deux vomissements par vingt-quatre heures, crampes d'estomac, nausées, digestions pénibles. Deux injections, guérison totale.

Observation LXXVIII. — Gor..., 29 ans, V^e geste, grossesse de cinq mois. — Syndrome identique. Cinq injections, guérison définitive.

Observation LXXIX. — Met..., 26 ans, I pare, grossesse de un mois. — Depuis quinze jours, brûlures, dix-douze vomissements par jour. Une injection, guérison complète pendant trois mois. Reprise des brûlures : quatre injections, amélioration partielle.

Observation LXXX. — Ven..., 32 ans, III pare, grossesse de deux mois. — Depuis le début de la grossesse, très fortes nausées, brûlures +, deux vomissements par jour. Sept injections, amélioration sensible.

Observation LXXXI. — Bah..., 36 ans, VII pare, grossesse de six mois. — Depuis quinze jours, brûlures ++, nausées et un vomissement par jour. Trois injections, guérison totale.

Observation LXXXII. — Coh..., 25 ans, II pare, grossesse de six mois. — Depuis un mois, brûlures +, nausées +++, vertiges, et un-deux vomissements. Deux injections, guérison totale.

Observation LXXXIII. — Co..., 22 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Syndrome identique. Une injection, guérison.

Observation LXXXIV. — Lec..., 34 ans, II pare, grossesse de huit mois. — Nausées +++. Brûlures +++ Un vomissement par jour. Deux injections, guérison totale.

Observation LXXXV. — Grun..., 30 ans, III pare, grossesse de quatre mois. — Depuis quinze jours, brûlures ++. Nausées ++. Huit à dix vomissements par jour. Cinq injections, guérison totale.

Observation LXXXVI. — Ben. B..., 17 ans, I pare, grossesse de cinq mois. — Depuis deux mois, brûlures +++. Nausées +. Un vomissement par jour. Une injection, guérison totale.

Voici une observation dont le résultat final fut un échec de la thérapeutique :

Observation LXXXVII. — Vert..., 24 ans, I pare, grossesse de deux mois. — Depuis un mois, nausées ++, deux à dix vomissements en moyenne par jour. Dès la première injection d'histidine, il n'y a plus que deux vomissements, à la troisième la guérison semble parfaite. Mais au bout d'une semaine il se produit une reprise de vomissements à raison de deux à cinq par jour, et qu'il sera impossible de guérir malgré une nouvelle série de dix injections d'histidine.

Des injections d'histamine suivant la même technique, du sérum de jument gravide, d'autres essais thérapeutiques encore n'ont pas donné de résultats meilleurs.

Observation LXXXVIII. — Bol..., 29 ans, I pare, grossesse de six mois. — Depuis trois semaines, brûlures +++, nausées ++, et six vomissements par jour. Quatre injections, guérison totale jusqu'à l'accouchement.

Observation qui montre un succès thérapeutique malgré le mauvais état psychique de la malade :

Observation LXXXIX. — Beh..., 25 ans, II pare, grossesse de deux mois. — Gestante ayant présenté lors de sa première grossesse des vomissements graves avec acétonurie, état général sérieux, et qui avait nécessité une hospitalisation de deux semaines à la maternité de l'Hôpital de Rothschild.

Depuis la confirmation de sa nouvelle grossesse,

cette malade a une appréhension malade de voir se renouveler les symptômes ressentis lors de sa première gestation. Une interruption de la grossesse est vivement souhaitée par elle. Il apparaît d'ailleurs progressivement des brûlures légères, de très fortes nausées et deux vomissements alimentaires abondants par jour.

12 injections, guérison complète pendant trois mois et demi. Reprise, 4 injections, guérison jusqu'à l'accouchement.

Observation XC. — Eis..., 27 ans, III pare, grossesse de trois mois. — Depuis deux mois, brûlures ++, nausées +, un-trois vomissements par vingt-quatre heures. Deux injections, guérison.

Observation XCI. — Ur..., 24 ans, I pare, grossesse de cinq mois. — Depuis le début de la grossesse, brûlures +++ surtout diurnes, un vomissement par jour, crampes d'estomac. Trois injections, guérison totale.

Observation XCII. — La..., 24 ans, II pare, grossesse de deux mois. — Depuis un mois, brûlures +, nausées ++, un-trois vomissements. Six injections, amélioration sensible.

Observation XCIII. — Bu..., 30 ans, I pare, grossesse de trois mois. — Depuis deux mois, syndrome gastrique complexe consistant en vomissements peu fréquents, régurgitations acides, digestions lentes, difficiles, nausées légères, surtout hoquet par accès très fréquents et durant vingt à trente minutes chacun. Huit injections, guérison totale pendant vingt-six jours. Reprise légère,

quatre injections, guérison de un mois. Nouvelle rechute, guérie définitivement par deux injections.

Observation XCIV. — Pr..., 30 ans, I pare, grossesse de trois mois. — Depuis un mois, brûlures ++. Nausées ++. Deux vomissements par jour. Deux injections, guérison totale.

Observation XCV. — Gl..., 30 ans, III pare, grossesse de sept mois. — Depuis quinze jours, brûlures +. Deux vomissements par jour. Une injection, guérison.

Observation XCVI. — Lo..., 27 ans, I pare, grossesse de six mois. — Depuis trois semaines, brûlures ++. Nausées +. Un vomissement muqueux chaque matin, quelquefois bilieux. Trois injections, guérison.

Observation XCVII. — Ja..., I pare, grossesse de six mois. — Depuis un mois, brûlures ++, nausées ++, quatre-cinq vomissements par vingt-quatre heures. Trois injections, disparition des vomissements, amélioration des brûlures et des nausées.

Observation XCVIII. — Sch..., III. pare, grossesse de trois mois. — Depuis un mois, brûlures + nausées ++. Trois-quatre vomissements. Trois injections, guérison totale.

Observation XCIX. — Fis..., 26 ans, I pare, grossesse de sept mois. — Depuis un mois, brûlures ++++. Deux vomissements par jour. Sept injections, guérison des brûlures, il persiste un vomissement tous les deux ou trois jours.

Observation C. — Bru..., 30 ans, I pare, grossesse de six mois. — Depuis deux mois, syndrome complexe constitué par crampes d'estomac intenses, fréquentes ; digestions lentes, pénibles ; brûlures +++ ; pyrosis ++ ; régurgitations ; vomissements peu fréquents. Trois injections, syndrome très amélioré, mais le traitement n'a pu être continué par suite de conditions matérielles.

Observation CI. — Sen..., 24 ans, I pare, grossesse de quatre mois. — Depuis plus de deux mois, nausées +++, pyrosis +, deux à quatre vomissements par vingt-quatre heures. Deux injections, guérison.

Observation CII. — Ber..., 23 ans, I pare, grossesse de quatre mois. — Depuis un mois, brûlures ++, nausées ++, quatre-cinq vomissements par jour. Trois injections, guérison totale.

Observations CIII. — D..., 37 ans, I pare, dixième jour des suites de couches. — Les trois derniers mois de la grossesse, brûlures d'estomac assez intenses, crampes d'estomac et pyrosis ; symptômes qui s'atténuent par les moyens habituels, sans disparaître complètement. Après l'accouchement, les brûlures loin de s'arrêter vont en augmentant cédant de plus en plus difficilement à la médication employée au cours de la grossesse. On arrive ainsi au dixième jour des suites de couches et c'est à ce moment seulement qu'on pratique une première piqûre d'histidine qui guérit complètement et de façon définitive tous les phénomènes douloureux. Une deuxième piqûre de consolidation est faite deux jours après.

Observation CIV. — (Observation rapportée par le Docteur Walther à la Sté de Gyn. et Obst. de Paris).

L..., grossesse de deux mois environ.

Dès le début de la grossesse, apparition de nausées et vomissements. Traitement par gardénal et adrénaline, qui avait très bien réussi lors d'une première grossesse. Mais les vomissements loin de disparaître cette fois-ci, augmentent de fréquence, et bientôt s'établit une intolérance gastrique absolue ; vomissements incessants et état nauséux permanent, gros amaigrissement. Insomnie. Série de quatre injections, quotidiennes, puis de deux autres à deux et trois jours d'intervalles, la guérison est complète et durable jusqu'au terme de la grossesse.

Observation C V — Ben I..., 33 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Depuis trois mois, brûlures +++. Insomnie. Pyrosis +. Trois vomissements abondants par jour. Six injections, amélioration moyenne.

Observation CVI. — Bu... 30 ans, II pare, grossesse de trois mois. — Depuis un mois, brûlures +. Un vomissement muqueux chaque matin à jeun. Trois injections, amélioration sensible.

Observation CVII. — We..., 25 ans, I pare, grossesse de cinq mois et demi. — Depuis le début de la grossesse, brûlures +++, pyrosis +, quatre vomissements par jour, souvent hémorragiques, insomnie. Traitement divers sans résultats. Quatre injections, amélioration nette.

Nous tentons de réduire complètement le syndrome digestif et nous pratiquons sept nouvelles injections, mais sans résultat meilleur. Dans l'ensemble amélioration moyenne.

Observation CVIII. — Bor..., 25 ans, I pare, gros-

sesse de six semaines. — Depuis quinze jours, nausées ++. Six vomissements par jour. Neuf injections, amélioration sensible.

Observation CIX. — Te..., 31 ans, I pare, grossesse de six mois. — Depuis le début de la grossesse, brûlures +. Nausées ++++. Trois vomissements par jour. Nous pratiquons six injections quotidiennes intramusculaire de 5cmc. d'histidine, pas de résultat. Puis nous faisons deux injections intra-dermiques, guérison complète.

Observation CX. — Ma..., 22 ans, I pare, grossesse de huit mois. — Depuis le début de la grossesse, brûlures ++. Deux vomissements abondants par jour. Traitement ailleurs par atropine et extraits surrénaux sous-cutanés, sans succès. Trois injections, guérison complète pendant quinze jours. — Reprise légère, une injection guérit définitivement jusqu'à l'accouchement.

RÉSULTATS

Sur un total de cent dix observations, les résultats s'établissent ainsi :

- 3 cas de nausées :
 - 2 guérisons.
 - 1 amélioration.
- 7 cas de crampes d'estomac : 7 guérisons.
- 40 cas de brûlures d'estomac :
 - 28 guérisons complètes et durables.
 - 8 améliorations nettes.
 - 4 améliorations légères.

— 17 cas de vomissements :

15 guérisons complètes et durables.

1 amélioration nette.

1 amélioration légère.

— 43 cas de vomissements et brûlures d'estomac associés :

33 cas de guérisons complètes et définitives.

9 améliorations nettes.

1 échec complet.

21 cas de récidives des symptômes se sont produits et parmi elles, on note :

— 12 guérisons définitives et complètes.

— 3 échecs.

— 6 cas non traités.

L'âge de la grossesse semble avoir une grande importance dans les essais de thérapeutique des brûlures et des vomissements.

Si dans la grande majorité des cas, la plupart de ces troubles disparaissent ou s'atténuent spontanément vers le troisième ou quatrième mois de la gestation, par contre les symptômes survenant dans le dernier tiers de la grossesse sont tenaces, rebelles et ne cèdent qu'après l'accouchement ou dans les premiers jours des suites de couches.

Sur les 71 cas de guérisons définitives et durables que nous avons pu obtenir :

— 19 cas se situent dans le 1^{er} tiers de la grossesse.

— 33 cas se situent dans le 2^e tiers de la grossesse.

— 29 cas se situent dans le 3^e tiers de la grossesse.

— 5 cas se situent dans les suites de couches.

Sur les 23 cas d'améliorations :

— 7 cas se situent dans le 1^{er} tiers de la grossesse.

— 6 cas se situent dans le 2^e tiers de la grossesse.

— 10 cas se situent dans le 3^e tiers de la grossesse
Enfin 1 échec complet dans le 1^{er} tiers de la grossesse.

EN RÉSUMÉ

1° Dans la majorité des cas : guérison complète et durable et parfois dès la première injection, surtout dans les cas de brûlures seules,

2° Le plus souvent, sédation des sensations douloureuses, atténuation des vomissements dès la première injection et suppression de ces troubles après deux, trois ou quatre injections.

Dans tous ces cas : traitement ambulatoire ; aucune restriction alimentaire ; aucune médication adjuvante.

3° Dans les cas graves : combinaison de l'aminothérapie avec d'autres moyens thérapeutiques dirigés contre les symptômes de déshydratation, déchloruration, hypotension artérielle, acidose. Mais là aussi nous avons l'impression que c'était l'injection d'histidine qui agissait pour une part importante. (Observation, numéros LVI ; LXII ; CIV.) Cependant dans l'observation numéro LVI, seule l'histidine a été utilisée.

4° Dans quelques cas rares, une guérison de tous les symptômes n'a pas été obtenue ; parmi ces cas, certaines malades refusaient de poursuivre le traitement, car l'amélioration obtenue après plusieurs injections leur semblait suffisante et compatible avec une vie normale (observations XIII ; XVI ; XXXVI ; LVIII ; LXVI ; LXXIV.)

D'autre part, mais rarement — même après un trai-

tement prolongé — il persistait irréductiblement, mais d'une façon très atténuée, ou quelques nausées, ou de temps à autre un vomissement ou quelques légères crises douloureuses (observations LII ; XCIX ; C.)

5° Les résultats obtenus sont souvent définitifs, toujours d'une durée assez prolongée. Les récidives éventuelles seront traitées de la même façon et avec le même succès. (Observations XX ; XXI ; XXIV ; XXVI ; XXVII ; LV ; LVII ; LXXIII ; LXXIX ; LXXXIX ; XCIII ; CX.)

6° Le symptôme le plus difficilement influençable nous semble être la simple nausée; celui qui disparaît le plus constamment : la brûlure, la gastralgie.

L'HISTIDINURIE

Knoop, en 1908, semble avoir été le premier à mettre en évidence la présence d'histidine dans l'urine, à l'aide d'un réactif bromé.

Weiss, en 1917, insista sur l'intérêt de cette recherche, et Voge, en 1929, modifia la réaction de Knoop.

Bien des auteurs étudièrent cette réaction, certains imaginèrent d'autres variantes, tels Fôller, Armstrong et Walker, etc...

Tout au début, les recherches portèrent sur les urines de différentes catégories de sujets — et certaines d'entre elles sur les urines de femmes gravides. On observa que dans ce dernier cas, les réactions apparaissaient très souvent positives. C'est ainsi que se forme l'idée d'orienter les expériences vers un diagnostic chimique de la grossesse.

Et c'est toute la substance des travaux de Régine Kappeller-Adler qui, depuis 1933, se consacra à l'étude de l'histidinurie dans la gestation.

Cet auteur a le mérite d'avoir préconisé une réaction relativement simple, précise et rapide, aussi bien qualitative que quantitative, et d'avoir envisagé de très nombreux cas, pouvant ainsi présenter des statistiques intéressantes. La méthode lui a permis également d'affirmer

que la présence d'histidine dans les urines était caractéristique de l'état de gestation.

Depuis, d'autres auteurs ont cherché à vérifier le bien-fondé des assertions de R. Kapeller-Adler. Quelques-uns ont essayé d'expliquer les raisons de l'excrétion de l'histidine par les urines.

Mais nous n'entrerons pas dans le détail des différentes manipulations chimiques, ni dans les discussions quant à leur spécificité.

Il apparaît que tous les auteurs sont d'accord pour considérer que cette réaction révèle réellement la présence de l'histidine, à l'exclusion des autres corps aminés, de formule chimique très voisine.

Cette réaction consiste à recueillir les urines fraîches de 24 heures, à en prélever 5 cmc, à y ajouter goutte à goutte un réactif bromé (formé d'un mélange de brome, d'acide acétique et d'eau dans des proportions définies), de façon à obtenir une coloration jaune-citron du mélange. Ensuite, on ajoute un deuxième réactif (formé d'ammoniaque et de carbonate d'ammoniaque) dans la proportion de 3 cmc. Après 10 minutes de bain-marie tiède, et si l'urine contient de l'histidine, on doit obtenir une coloration rouge ou rouge sombre du mélange.

La recherche quantitative d'histidine nécessite une solution standard d'histidine à 1 %.

Ainsi que nous l'avons annoncé, la recherche de l'histidinurie a été pratiquée sur toutes catégories d'individus.

Voici les résultats fournis par les recherches de R. Kapeller-Adler.

Sur 174 femmes gravides, 172 résultats furent positifs, les 2 résultats négatifs intéressant des grossesses antérieures à 10 semaines de gestation. Sur 217 femmes saines non gravides, la réaction fut positive 6 fois. Chez 10 femmes non gravides, mais non saines, il y eut 2 réactions

positives. Enfin cinq résultats furent positifs, sur onze hommes sains.

La même réaction, pratiquée par d'autres auteurs, donna des résultats moins satisfaisants. Verlicek Jelinek, Chomet, Norpoth, Gertler, Valle, etc., indiquent une marge d'erreur beaucoup plus considérable, allant de 10 % jusqu'à 50 %.

Voici, d'autre part, les résultats que nous avons obtenus par nos expériences personnelles.

	<i>Monochlorhydrate d'histidine gauche</i>
<i>Observation I :</i>	
Mme H. — Salpingite gonococci- que. Fausse-couche de 3 mois faite 18 jours auparavant ...	(pour 100 cmc d'urine) 5 mgr

<i>Observation II :</i>	
Mme R. — Grossesse de 3 mois. Menace de fausse-couche	15 mgr

<i>Observation III :</i>	
Mme Hu. — Grossesse de 5 mois et demi. Vomissements ba- naux. Traitement par l'histi- dine	10 mgr.

<i>Observation IV :</i>	
Mme V. — Deuxième jour des suites de couches	12 mgr.

<i>Observation V :</i>	
Mme R. — Femme en période de travail	20 mgr.

*Monochlorhydrate
d'histidine gauche*

(pour 100 cmc d'urine)

Observation VI :

Mme L. — Deuxième jour des
suites de couches 17 mgr.

Observation VII :

Mme Z. — Deuxième jour des
suites de couches 10 mgr.

Observation VIII :

Mme Ly. — Retrécissement mi-
tral, Femme en travail 16 mgr.

Observation IX :

Mme Gu. :

1) En travail	6 mgr.
2) 2 ^e jour des suites de couches	16 mgr.
3) 3 ^e jour des suites de couches	18 mgr.
4) 4 ^e jour des suites de couches	12 mgr.
5) 5 ^e jour des suites de couches	12 mgr.
6) 6 ^e jour des suites de couches	20 mgr.
7) 8 ^e jour des suites de couches	7 mgr.
8) 9 ^e jour des suites de couches	0 mgr.

Observation X :

Mme Heb. — Troisième jour des
suites de couches 12 mgr.

Observation XI :

Mme Hec. :

1 ^{er} jour des suites de couches	0 mgr.
2 ^e jour des suites de couches..	0 mgr.

*Monochlorhydrate
d'histidine gauche*

Observation XII :
Mme S. — Femme en travail ...

(pour 100 cmc d'urine)
25 mgr.

Observation XIII :
Mme R. — Femme en travail.
Brûlures d'estomac. Traite-
ment par l'histidine

18 mgr.

Observation XIV :
Mme Ca. — Oligoménorrhée de-
puis 3 mois.

— Le 4 juillet 1938 (une injec-
tion de 10.000 unités de
di-hydro-folliculine)

8 mgr.

— Le 5 juillet 1938 (une injec-
tion de 10.000 unités de
di-hydro-folliculine)

6 mgr.

— Le 6 juillet 1938 (une injec-
tion de 10.000 unités de
di-hydro-folliculine)

4 mgr.

Observation XV :
Mme Lit. — Grossesse de 3 mois.
— 10 vomissements par jour.

Histidine 1 cmc,

30 mgr.

— Le lendemain, 4 vomisse-
ments

18 mgr.

Observation XVI :
Mme Sé. — Vomissements incoer-
cibles. Grossesse de 3 mois.
Histidine 1 cmc.

17 mgr.

(1) Nous remercions vivement M. Karl, des Laboratoires Roche.
dont la contribution à ces recherches, nous a été précieuse.

De ces quelques observations on peut conclure que le taux d'histidinurie est des plus variables, et qu'il ne semble exister aucune relation entre l'excrétion d'histidine et l'apport médicamenteux,

Il ressort de toutes ces statistiques que le mode de diagnostic de la grossesse correspond à un phénomène physiologique intéressant, qui mérite d'être mentionné à propos de ce travail.

Mais les statistiques qu'il donne sont loin d'égaliser celles d'autres méthodes plus précises.

R. Kapeller-Adler dit elle-même, dans ses conclusions, que jusqu'à la sixième semaine de gestation le nombre de résultats négatifs est de l'ordre de 15 à 20 %.

C'est dire qu'il faut accorder la préférence aux procédés biologiques (Ascheim-Zondek, — Brouha-Hinglais, — Simonnet, — Friedmann) qui, à partir de 10 à 15 jours de retard de règles, donnent des résultats qui approchent le 100 % de certitude.

Par contre, cette méthode conserve son grand intérêt quant à la valeur de la réaction elle-même. Celle-ci permet de déceler l'histidine même au taux de 1/50.000°.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons en déduire que l'urine de femme enceinte contient fréquemment de l'histidine.

Diverses théories ont été proposées pour expliquer la présence insolite d'histidine dans les urines.

Car, normalement, l'histidine, dernier chaînon de la transformation chimique des corps azotés est transformé et fixé dans la cellule hépatique.

C'est anormalement que cette fixation ne se fait pas, et que l'histidine passe ainsi dans les urines.

Seidmann, Alders, Eldbacher ont cru pouvoir incriminer les hormones sexuelles. Ils ont pensé que tout se

passait comme si la présence de prolan empêchant le foie de détruire et d'absorber l'histidine.

Certains auteurs même (Norpoth) vont plus loin, et, le prolan étant une réaction d'origine hypophysaire, ils expliquent ainsi l'histidinurie dans certaines affections de l'hypophyse.

C'est la théorie de l'inhibition hépatique qui, proposée par R. Kapeller-Adler, rallie le plus de suffrages. On admettrait qu'il existe dans le foie un ferment « l'histidase » qui jouerait le rôle de fixateur de l'histidine dans la cellule hépatique, après l'avoir transformée en corps absorbable par le foie.

Le foie de femme gravide insuffisant ne contiendrait plus d'histidase ou en contiendrait trop peu pour qu'elle pût remplir son rôle, et l'histidine passerait ainsi dans les urines.

Ceci serait la manifestation d'une certaine insuffisance hépatique. On pourrait donc avoir des phénomènes semblables dans d'autres affections à retentissement hépatique. En effet, Schimmelpfang a signalé l'histidine dans des affections diverses, surtout mentales (syndrome mélancolique), ou des affections organiques, accompagnées de phénomènes psychiques, mais toutes avec retentissement hépatique.

Il semble donc que l'apparition d'histidine dans l'urine des gestantes, soit sous l'influence des perturbations du métabolisme de l'azote, et en rapport avec l'existence d'une certaine insuffisance hépatique se traduisant par une carence du ferment « histidase ».

MODE D'ACTION DE L'HISTIDINE

G. Fontès et L. Thivolle (1930), avaient montré le rôle de certains « acides aminés hématogènes », du tryptophane et de l'histidine. Ils attribuent à la carence animée de l'organisme un rôle important dans la pathogénèse de la maladie de Biermer. Les troubles digestifs chez les biermeriens, l'insuffisance pancréatique et intestinale (achylie gastrique, achlorhydrie, glossite accompagnée de vomissements et diarrhées), empêchent la désagrégation complète des aliments azotés, qui n'aboutissent plus au stade des acides aminés, tels que tryptophane et histidine, indispensables à l'organisme, mais non synthétisables par lui.

Les résultats thérapeutiques confirment ces conceptions.

Mann et Williamson ont cherché à réaliser expérimentalement chez le chien la production d'ulcères peptiques, identiques à ceux observés chez l'homme, en dérivant de leur cours normal les sucs duodénaux, biliaires et pancréatiques. L'intervention consiste à créer une anastomose gastro-jéjunale, et à exclure le duodénum en l'abouchant à la dernière anse iléale, après section du pylore.

Cette expérience provoque l'apparition d'ulcères dans

100 % des cas, et surtout le chien ainsi traité montre une déchéance physique rapide et complète. Il meurt dans un état de cachexie profonde.

Cette étude est à la base des recherches de Weiss et Aron, qui eurent le grand mérite de montrer que l'injection d'histidine à ces chiens empêchait la production des ulcères.

Dès que l'on cessait ces injections, la cachexie s'établissait ; elle n'était arrêtée que par de nouvelles injections d'histidine.

Ces notions acquises dans le domaine expérimental, les auteurs les appliquent à la clinique en traitant des ulcères de l'estomac et du duodénum par des injections à 4 % de chlorhydrate d'histidine à raison de 5 cc, par jour pendant 20 jours consécutifs.

Ayant enregistré des résultats nettement favorables, Weiss et Aron, en conclusion de leurs travaux expérimentaux et cliniques, pensent que la lésion ulcéreuse serait la conséquence d'un trouble général du métabolisme, dont la base est une carence en un acide aminé indispensable : l'histidine.

Cette carence pourrait relever de deux facteurs : métabolique et alimentaire :

1°) Métabolique. — Les agents de la décarboxylation de l'histidine dans l'intestin (*Bacillus aminophilus intestinalis*) transforment, sous l'effet de l'acidité, l'histidine en histamine. Celle-ci, résorbée, déclenche une hypersécrétion gastrique et, par conséquent, une hyperacidité favorisant les érosions de la muqueuse gastrique.

2°) Alimentaire. — L'organisme humain étant incapable de réaliser la synthèse de tout le groupe des acides

aminés à noyaux cycliques, qui comprend avec l'histidine, la tryptophane, la lysine et la cystéine — « inaptitude à la cyclopoïèse des êtres supérieurs. » (Osborne), — il en résulte que l'insuffisance d'apport par voie alimentaire de cette histidine, dont le rôle, prouvé par l'expérimentation est si important, pourra aboutir à des troubles de carence.

En conclusion : Fontès et Thivolle, Weiss et Aron, se basant tant sur l'expérimentation que sur les succès thérapeutiques obtenus admettent donc pour certaines affections une carence de l'organisme en acides aminés.

Jacob et Israël, en ce qui concerne l'ulcus, ont combattu ces conceptions pathogéniques et thérapeutiques par les arguments suivants :

1^o) L'expérience sur le chien de Mann et Williamson est « antiphysiologique » ; elle provoque des « monstruosités digestives », qui n'ont rien de commun avec l'ulcus spontané humain.

Il est impossible d'attribuer à ces deux phénomènes les mêmes bases pathogéniques.

2^o) Il n'est pas prouvé que l'ulcéreux présente une acidité intestinale.

3^o) Par ailleurs Feldberg et Schiff ont montré que l'histidine ne peut être résorbée en quantité notable qu'en milieu alcalin.

4^o) Leriche a pu prouver que sur les chiens expérimentés, tenus dans un état de parfaite hygiène, on ne voyait apparaître l'ulcus que dans 70 % des cas au lieu de 100 %.

5^o) Quant à la carence d'origine alimentaire « elle ne saurait être admise avec vraisemblance étant donné l'in-

finie variété d'aliments contenant de l'histidine ».
(Jacob).

6°) Les doses minimales d'histidine utilisées en premier par J. Lenormand (0 gr. 008 à 0 gr. 02) plaident contre la théorie de carence.

7°) Finalement, Schwartz, Israël et Jacob soutiennent que l'histidine n'agirait qu'en raison des doses infinitésimales d'histamine qu'elle contient.

En effet, ces auteurs ont été surpris de constater que l'action de l'histidine sur la peau scarifiée provoquait la même réaction de papule urticarienne que celle provoquée dans les mêmes conditions par l'histamine. Ils ont recherché si les préparations commerciales d'histidine ne contenaient pas de traces d'histamine et trouvent, en se basant sur le test de l'action de l'histamine sur les muscles lisses de l'intestin ou d'utérus de cobaye, 0 mgr. 01 à 0 mgr. 02 d'histamine par centimètre cube d'histidine commerciale.

D'après ces auteurs, seule l'histamine agirait dans ces préparations et son action se ferait encore sentir à des doses infinitésimales de l'ordre de 5/1.000^e de milligramme.

D'autre part, Jacob, aurait constaté, à chaque injection d'histidine, une réaction urticarienne accompagnée de malaise, état lipothymique, nausées : « c'est, en un mot, un choc après chaque piqûre. »

En ce qui concerne nos essais personnels, nous pouvons dire que :

1°) Les préparations d'histidine que nous avons utilisées sont rigoureusement inactives sur la tonicité de l'intestin du cobaye en survie, et ne contiennent donc aucune trace d'histamine.

2°) Nous n'avons **absolument** jamais constaté la moindre réaction générale par ces injections, à l'inverse de M. Jacob ; et ceci malgré, parfois, de fortes doses d'histidine (jusqu'à 7 cc. en 1 séance). Dans ces conditions, il ne nous semble pas que l'action de l'histidine puisse être confondue avec une action histaminique.

Dans un autre ordre d'idées, E. Aron a montré que « toute injection intra-dermique « loco-dolenti » est douée d'une action antialgique. »

En effet, une injection intra-dermique d'eau bi-distillée, par exemple, détermine parfois une sédation immédiate de douleurs articulaires ou viscérales.

Aussi peut-on se demander si l'histidine n'a pas une action comparable à l'introduction intra-dermique de toute autre substance. Or, si l'histidine agit, en effet, par voie intra-dermique « loco-dolenti », elle est aussi efficace à distance, c'est-à-dire loin du siège de l'affection, tant par voie intra-dermique que par voie sous-cutanée ou intra-musculaire.

Notre maître, M. P. Halbron et J. Lenormand ont pu constater, au cours d'intéressantes recherches que les injections intra-dermiques d'acides aminés (et en particulier l'histidine) déterminaient une atténuation ou une disparition du syndrome douloureux dans certains états pathologiques (ulcères gastriques ou duodénaux, dyspepsies diverses, angine de poitrine, rhume des foins, asthme, maladie de Reynaud, vomissements de la grossesse.)

Il apparaît donc que l'histidine exerce une action sur l'équilibre vago-sympathique dans les affections où ce système nerveux joue un rôle important.

Par ailleurs, l'histidine semble avoir une action directe sur la sécrétion de l'estomac, sans doute par l'intermé-

diaire du système vago-sympathique, ce qui permet à J. Lenormand de dire :

« L'aminothérapie, par son action trophique, ou peut-être par l'afflux de mucus qu'elle provoque, rend la paroi gastrique moins vulnérable à l'élément chlorhydro-peptique. » Donc la sécrétion ne paraît pas diminuée.

Ces données sont, d'autre part, confirmées par Weiss et Aron, Stolz et Weiss.

Et Lenormand ajoute, en conclusion :

« L'effet des acides animés dans des affections disparates s'explique, en réalité, par un mécanisme commun. Ce sont des substances à tropisme nerveux qui ont une action remarquable sur le système sympathique. Les acides aminés calment les plexus irrités. »

Ceci posé, comment expliquer l'action de l'histidine chez les gestantes atteintes de troubles gastriques ?

On ne peut vraiment s'attarder à la théorie de carence. Car l'on observe bien souvent une sédation des symptômes dès la première injection de 2 ou 4 milligrammes d'histidine, quantité notoirement insuffisante pour pallier à cette carence. Et, d'autre part, nous savons que les injections répétées d'histidine ne modifient pas le taux de l'histidinurie de même que ce taux est absolument indépendant de l'importance des phénomènes gastriques accusés.

Par contre, tout porte à croire que les résultats obtenus sont sous la dépendance de la modification du tonus neuro-végétatif par l'histidine.

En effet :

L'histidine à une action calmante sur tous les systèmes fonctionnels gastriques, sur les plexalgies diverses,

et sur certaines névralgies (sciatique, intercostale, du nerf occipital d'Arnold, du circonflexe).

Or, les troubles vago-sympathiques, ainsi que nous avons essayé de le démontrer, se trouvent à la base des manifestations gastriques fonctionnelles de la gestation. C'est d'autant plus vrai que nul n'ignore que les douleurs gastriques et les vomissements de la gestation sont influençables par le simple isolement. Cet isolement écartant la femme du milieu familial trop attentionné, le syndrome vago-sympathique et ses conséquences, s'atténue jusqu'à disparaître souvent.

C'est pourquoi la théorie de transformation par l'histidine du tonus neuro-végétatif est la plus vraisemblable.

Le traitement que nous proposons s'oppose directement au déséquilibre neuro-sympathique. L'injection intra-dermique d'histidine ayant une action neurotrophe manifeste agissant par voie sympathique, c'est par son intermédiaire que nous obtenons le résultat escompté qui est le rétablissement de l'équilibre neuro-végétatif.

CONCLUSIONS

I

Les troubles gastriques fonctionnels de la gestation, terme général dans lequel on peut englober les différents symptômes comme : nausées, crampes, brûlures d'estomac, vomissements, peuvent être considérés comme une réaction d'intolérance, consécutive à la nidation de l'œuf, d'une sorte de sensibilisation de l'organisme maternel aux produits ovulaires (embryonnaires ou placentaires).

Cette réaction traduit un état de déséquilibre neuro-végétatif de l'organisme maternel.

II

Les excellents résultats signalés par différents auteurs dans le traitement de certaines affections du tube digestif, à l'aide d'un acide aminé, en l'espèce l'histidine, nous a incité à faire un essai d'application de cette thérapeutique dans les troubles gastriques fonctionnels de la gestation.

III

La méthode employée consiste en injections intradermiques d'histidine dans la région épigastrique.

Cette méthode est facile à exécuter; elle s'est avérée inoffensive dans tous nos cas, elle ne provoque qu'une réaction locale minime, elle est exempte de toute réaction d'ordre général.

IV

Injectons quotidiennes jusqu'à sédation complète des symptômes. Cependant il ne semble pas qu'au-delà de dix injections consécutives on obtienne des résultats meilleurs.

V

Cet essai de traitement sur une série de 110 cas à symptomatologie et d'intensité variables, et à n'importe quelle époque de la gestation nous a donné les résultats globaux suivants :

- 71,5 % de guérisons immédiates et définitives ;
- 19,8 % d'améliorations notable ou légères ;
- 0,9 % d'échecs.

VI

Nombre de récides : 21 cas .

Nous considérons comme récidive une reprise des troubles après un intervalle net de guérison de DIX JOURS. Dans ces conditions nous avons observé 13,5 % de récides.

Guérison complète dans ces récides : 7,6 %.

VII

Nos recherches sur l'élimination de l'histidine par les urines au cours de la gestation nous permettent de confirmer, dans une certaine mesure, les résultats obtenus, en particulier par Kapeller-Adler.

Mais cette histidinurie ne semble pas assez constante, ni surtout exclusive à l'état de gestation pour pouvoir servir actuellement comme moyen de diagnostic chimique de la grossesse.

VIII

Le pourcentage des résultats exacts, tout en étant assez élevé (87 % des résultats provenant de différents auteurs sur des femmes gravides et non gravides), ne peut être mis en parallèle avec celui obtenu par les réactions biologiques actuellement en usage.

IX

Cette constatation nous permet également d'éliminer l'hypothèse que l'excrétion d'histidine serait d'origine endocrinienne au même titre que l'excrétion massive des hormones de la grossesse.

X

L'histidinurie nous semble traduire un trouble du métabolisme des protides au cours de la gestation probablement dû à une légère insuffisance hépatique.

XI

Les résultats des recherches quantitatives de l'histidine dans les urines ne nous permettent pas d'envisager l'action de l'histidine dans les troubles gastriques fonctionnels de la gestation comme un simple apport de ce corps d'un organisme carencé par une élimination excessive.

XII

L'histidine nous semble plutôt agir par l'intermédiaire du système neuro-végétatif, dont le déséquilibre est à la base des troubles gastriques fonctionnels de la gestation.

XIII

Les résultats obtenus nous autorisent à attribuer à l'histidine une place importante dans le traitement des différents troubles gastriques fonctionnels de la gestation.

VU :
Le Doyen,
TIFFENEAU.

VU :
Le Président de Thèse,
LEVY-SOLAL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — BRULURES D'ESTOMAC

- M. COMPTE. — *Les brûlures gastriques*. (Thèse de Marseille, 1937).
- G. DURAND. — *La sensation de brûlure continue de l'estomac et son traitement*, (L'Hôpital, Avril 1928).
- *Le syndrome : sensation de brûlures gastro-œsophogiennes avec migraines, urticaires ou œdème de Quincke*. (La Presse Médicale, numéro 49, 19 juin 1935.)
- FAROY. — *Le symptôme « brûlure » en pathologie digestive*. (Le Concours Médical, 20 novembre 1927.)
- GUTMANN. — *Syndromes douloureux de la région épigastrique*. (T. II, page 306 et page 244.)
- LÆPER ET FAU. — *Les brûlures essentielles de l'estomac*. (Le Progrès Médical, numéro 27, juillet 1934.)
- *Les brûlures d'estomac*. Gazette des Hôpitaux (25 mars 1935.)
- J. MONGES. — *Les brûlures gastriques*. (Etude clinique, pathogénique et thérapeutique). (Marseille-Médical, numéro 35, 1936.)

TZANCK. — *Immunité-Intolérance. Biophylaxie.* (Masson).

VIGNES. — *Maladies des femmes enceintes.* (Masson).
cours Médical, 4 février 1928).

II. — VOMISSEMENTS DE LA GROSSESSE

BRINDEAU. — *La Pratique de l'art des accouchements.*
T. II.

BRINDEAU ET LANTUÉJOUL. — *Considérations sur les vomissements graves de la femme enceinte.* (La Presse Médicale, 25 janvier 1933.)

BRINDEAU-LANTUÉJOUL-HINGLAIS. — *Pathogénie des vomissements graves de la grossesse.* (Gynécologie et Obstétrique, janvier 1937).

CARDAIRE. — « *Les troubles du système neuro-végétatif chez les femmes présentant des vomissements graves de la gestation* ». (Thèse de Lyon, 1937.)

CLEISZ ET LAUDAT. — *Azotémie et fonctionnement rénal au cours de la gravité de la parturition et de la puerpéralité physiologique et pathologique.* (Gynécologie et Obstétrique, page 81, 1927.)

COHEN-SOLAL. — *Vomissements gravidiques. Assimilation aux phénomènes de choc.* (Thèse de Paris 1926).

JULLIEN. — « *Traitement des vomissements de la grossesse par les acides aminés* ». (Le Concours Médical, 24 juin 1934.)

- M. LABBÉ. — *Le trouble du métabolisme azoté au cours des vomissements avec acidose de la gestation.* (La Presse Médicale, 10 juin 1933).
- G. ET R. LEVEN. — *Pithiatisme et vomissements de la grossesse.* (La Presse Médicale, 13 mai 1933.)
- R. LEVEN. — *Traitement des vomissements de la grossesse légers, graves ou incoercibles.* (Le Monde Médical, 1^{er} avril 1936).
- LEVY-SOLAL, JEAN DALSACE, COHEN-SOLAL. — *Vomissements gravidiques. Thérapeutique de désensibilisation.* (Gynécologie et Obstétrique, 6 juillet 1928.)
- LÉVY-SOLAL ET LELOUP. — *Vomissements graves de la gestation traités avec succès par le chlorydrate de pilocarpine.* (Paris-Médical, 22 septembre 1923.)
- LÉVY-SOLAL ET PARAF. — *Vomissements de la gestation et anaphylaxie.* (Paris-Médical, 22 septembre 1923).
- LÉVY-SOLAL-DALSACE ET COHEN-SOLAL. — *Vomissements de la gestation et anaphylaxie.* (Paris-Médical, 28 mai 1927.)
- LÉVY-SOLAL. — *Intolérance et Gestation.* (Presse-Médicale, 24 mai 1933.)
- POLONSKY. — *Sur la pathogénie des vomissements chez les femmes enceintes.* (Gynécologie et Obstétrique, août 1931.)
Presse Médicale, 11 novembre 1933.)
- SCHWAAB. — *Vomissements graves de la grossesse guéris par l'avortement provoqué simulé.* (La

- SCHWAAB ET WALTHER. — *Vomissements graves. Hypochlorémie et Azotémie.* (La Presse Médicale, 31 mai 1933.)
- VORON ET BROCHIER. — *Les vomissements de la grossesse.* (Encyclopédie médico-chirurgicale, Obstétrique, T. I.)
- VORON ET PIGEAUD. — *Etat gravidique. Modifications organiques.* (Journal de Médecine de Lyon, page 785, décembre 1934).
- *Pathogénie des vomissements graves de la gestation.* (Gynécologie et Obstétrique, août 1936.)
- *Traitement des vomissements graves de la gestation.* (Gynécologie et Obstétrique, juin 1937.)
- *Coefficient de Maillard et vomissements graves de la gestation.* (La Presse Médicale, 11 mars 1933.)
- VIGNES. — *Maladies des femmes enceintes.* (Masson).

III. — HISTIDINURIE

- ALDERS. — *Shwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Histidinnachweis.* (Zentralblatt für Gynäkologie, vol. 58, page 1.231, année 1934.)
- BICKEL. — *Dysoxydative Carbonurie und die Histidinausscheidung in der Schwangerschaft unter dem Einfluss verschiedenartiger Ernährung.* (Klinische Wochenschrift, page 94, 18 janvier 1936.)

- BODO. — *Geburts hilflich, gynäkologische Gesellschaft*,
Wien cité dans *Zentralblatt für Gynäk*, vol. 58,
page 1.231, année 1934.
- BRANDSCH. — *Zur Schwangerschaftsdiagnose durch His-
tidinnachweis im Urin*. *Zentralblatt für Gynä-
kologie*, volume 59, page 132, année 1935.
- CHOMETH. — *Über die chemische Schwangerschaft-
probe nach Kapeller-Adler im Harn*. (*Medizi-
nische Klinik*, N° 48, page 1598, année 1934.)
- ELDBACHERS. — (*Zeitschrift für physiologische Chemie*.)
Page 217, 1933; pages 224-261, 1934.
- FOLDES. — *Das Vorkommen des Histidins in menschi-
chen Urin*. (*Biochemische Zeitschrift*, page 199,
années 1935-1936.)
- *Erwiderung auf die Bemerkungen von Kapeller-
Adler über meine in dieser Zeitschrift (1936)
erschienene Arbeit*. (*Biochemische Zeitschrift*,
page 294, année 1936.)
- FERRIEU (Henriette). — *Recherches sur l'histaminémie
et l'histaminurie au cours de la grossesse*. Thèse
de Paris, 1938.
- GERTLER. — *Untersuchungen über das Vorkommen von
Histidin im menschlichen Harn*. (*Endokrinolo-
gie*, tome XVII, page 45, année 1936.)
- KAPELLER-ADLER (Regina). — *Über eine neue Methode
Zur quantitativen Histidinbestimmung und
über deren Anwendbarkeit Zur Untersuchung
von biologischen Flüssigkeiten, insbesondere
von Gravidenharnen*. (*Biochemische Zeitschrift*,
tome 264, page 131, année 1933.)

- *Über eine neue chemische Schwangerschafts Reaktion.* (Klinische Wochenschrift, page 21, année 1934.)
 - *Zur Frage der Histidinurie bei der Gravidität* (Klinische Wochenschrift, n° 34, page 1220, année 1934).
 - *Über die Anwendbarkeit einer neuen Histidinbestimmungsmethode zur Untersuchung von Gravidenharn* (Wiener Klinische Wochenschrift, page 168, 1934).
 - und F. HAAS. — *Über den Ursprung des Histidins im Harn Gravidar Frauen* (Biochemische Zeitschrift, page 232, année 1935).
 - und H. HERRMANN. — *Zur Kenntnis der Histidinurie bei Graviden* (Klinische Wochenschrift, p. 977, 4 juillet 1936).
 - *Verbesserte Methodik der Histidinreaktion zur chemischen Schwangerschaftsdiagnose* (Klinische Wochenschrift, page 1278, 21 novembre 1936).
 - *Bemerkung zur Arbeit « Franz Foldes : Das Vorkommen des Histidins im Menschlichen Urin* (Biochemische Zeitschrift, page 123, année 1936).
 - *Schlussbemerkung zur Arbeit : « Franz Foldes : Das Vorkommen des Histidins im Menschlichen Urin. »* (Biochemische Zeitschrift, page 296, année 1936.)
- KRIEGER. — *« L'histidinurie considérée comme preuve de la gestation ».* (The Medical of Australia), page 599, 2 mai 1936.

- LOUROS. — « Zum Histidinnachweis im Harn als Schwangerschaftsreaktion ». (Klinische Wochenschrift, page 1157, 11 août 1934.)
- NORPOTH. — « Histidinurie bei Hypophysenerkrankungen ». (Klinische Wochenschrift, page 96, 16 janvier 1937.)
- OHLIGMACHER. — « Schwangerschafts reaktion nach Kapeller-Adler ». (Klinische Wochenschrift, page 1078, 28 juillet 1934.)
- SEIDMAN (Th. R.). — « The determination of Urinary Histidine as a chemical Test for pregnancy ». (American Journal of Obstetrics and Gynecology, page 451, mars 1935.)
- STERN (Kurt). — « Erfahrungen mit der chemischen Schwangerschafts diagnose nach Kapeller-Adler, Histidinnachweis im Harn ». (Zentralblatt für Gynäkologie, page 2305, année 1935.)
- SCHIMMELPFENG. — « L'excretion d'histidine par l'urine, en cas de syndrome mélancolique ». (Klinische Wochenschrift, page 1567, 6 novembre 1937.)
- VERLICEK JELINEK. — « Recherches concernant la réaction de Kapeller-Adler dans le diagnostic de la grossesse ». (Languedoc Médical, numéro 11, novembre 1936.)
- WEISS (MORIZ). — « Über den Schwangerschafts — nachweis mittels der histidinreaktion im Harn ». (Klinische Wochenschrift, page 1579, année 1934.)
- WLADIKA. — Geburts hilflich, gynäkologische Gesellschaft, Wien, cité dans : Zentralblatt für Gynäkologie. Tome 58, numéro 3, année 1938.

TRAITEMENT PAR L'HISTIDINE

ARON (E.). — « *Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution* ». (Application au traitement des ulcères gastro-duodénaux.) Thèse de Strasbourg 1933.

— « *La thérapeutique par les acides aminés* » (Gazette Médicale de France, numéro 17, 15 octobre 1934.)

— « *Considérations sur le traitement des ulcères gastro-duodénaux au moyen des injections d'histidine, après deux années d'expérience clinique* ». (Gazette Médicale du Centre, numéro 1, 1^{er} janvier 1936.)

— (La Presse Médicale, numéro 56, 1937.)

— « *Etude physio-clinique des injections intra-dermiques (Action de la solution histamine-histidine)* ». (La Presse Médicale, 14 juillet 1937.)

ARSAC. — « *Contribution à l'étude du traitement des ulcères gastro-duodénaux par l'aminothérapie* ». (Thèse de Lille, 1938.)

ANTOINE. — « *Le traitement des spasmes et des douleurs de l'appareil digestif par des injections intra-dermiques.* » (Archives Hospitalières, numéro 10, décembre 1937.)

BACONNET. — « *Le traitement des sympathalgies génitales par les injections intra-dermiques de chlorhydrate d'histidine* ». (L'Hôpital, numéro 399, janvier 1936.)

COMISIONER. — « *L'utilisation des Acides Aminés dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux* ». (Thèse de Paris 1935.)

DESPLAS-LENORMAND ET FOURNIAL. — « *Action de l'histidine sur les ulcères gastro-duodénaux* ». (Bulletin Société Nationale de Chirurgie, 13 février 1935.)

DUVAL ET LENORMAND. — Communication à la Société Nationale de Chirurgie. (24 juin 1933.)
« *A propos du traitement des ulcères gastriques et duodénaux par les acides aminés* ».

FONTÈS. — « *Considérations sur le mode d'administration de l'histidine dans l'acidaminothérapie de l'ulcère gastro-duodénal* ». (C. R. Société Biologie, Strasbourg, numéro 1, 1935.)

FONTÈS ET THIVOLLE. — « *Le tryptophane et l'histidine sont des acides aminés hématogènes* ». (C. R. Ac. des Sciences, Séance du 1^{er} décembre 1930 T. 191, page 1088.)

— « *La carence en tryptophane et en histidine envisagée comme pathogénie de la maladie de Biermer, Thérapeutique des anémies par supplémentation de l'organisme en acides aminés hématogènes* ». (C. R. Société Ac. des Sciences Séance du 22 décembre 1930.) T. 191, page 1395.)

— « *Le tryptophane et l'histidine sont des « anabolites »*. (C. R. Ac. des Sciences, Séance du 5 janvier 1934. T. 192, page 63.)

— ET BAUER. — « *Action de l'ingestion d'histidine sur l'ulcère expermental du chien* ». (C. R. Société Biologie de Strasbourg, numéro 1, 1935.)

- FOURNIAL. — « *Etude critique de l'action de l'histidine sur les dyspepsies hyperstheniques de cause ulcéreuse ou non* ». (Thèse de Paris 1934.)
- GUGGENHEIM. — *Les amines biologiques*. (Bailliere 1934.)
- HAZARD. — « *Recherches récentes sur les actions exercées dans l'organisme par les doses minimales de quelques bases azotées* ». (Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène générale), numéro 484, janvier 1937.
- HALBRON ET LENORMAND. — « *Traitement de l'Angine de Poitrine par certains acides aminés* ». (La Presse Médicale, 14 octobre 1933.)
- « *Traitement de l'Angor Pectoris par l'histidine* ». (La Pratique Médicale Française, numéro 8, mai 1934.)
- « *Quelques réflexions sur l'acidothérapie aminée dans l'angor pectoris. Action de l'histidine* ». (Journal des Praticiens, 10 février 1934.)
- « *Action de l'histidine dans la maladie de Raynaud* ». (Revue critique de pathologie et de thérapeutique, numéro 6, mai-juin 1934.)
- JAUFFRET. — « *Étude du système nerveux végétatif dans les ulcères gastro-duodénaux* ». (Thèse de Marseille, 1937.)
- JACOB. — « *Reflexions critiques sur l'ulcère digestif expérimental et humain, et sur son traitement par l'histidine. Rôle probable de l'histamine* ». (Thèse de Strasbourg, 1936.)
- LACROIX. — « *L'histidine dans le traitement de l'ulcère gastrique* ». (Le Concours Médical, 28 juillet 1935.)

- LAURENT. — « *Traitement des dérèglements du système neuro-végétatif par l'histidine* ». (Le Concours Médical, 6 décembre 1937.)
- LENORMAND (J.). — « *Acidothérapie aminée et rhume des foins* ». (La Presse Médicale, 19 juillet 1933).
- « *Traitement des douleurs gastriques et duodénales par les acides aminés* ». (Paris Médical, 10 juin 1933.)
- « *Acidothérapie Aminée et épigastralgies de cause non ulcéreuse* ». (Action de l'histidine.) (Gazette des Hôpitaux, 21 février 1934.)
- LENORMAND (J.). — « *Ulcères gastro-duodénaux et histidine* ». (Le Journal Médical Français, mars 1935.)
- LOEPER. — « *L'aminémie* ». (La Presse Médicale, 13 novembre 1937.)
- LEVENT. — « *L'histidine* ». (Gazette des Hôpitaux, numéro 79, 2 octobre 1935.)
- OLTRAMARE ET WEYENETH. — « *A propos du traitement de l'ulcère gastro-duodéal par l'histidine* ». (Arc. mal. app. diger. et mal. nutr., février 1938.)
- SCHWARTZ-ISRAËL-JACOB. — « *Sur le mode d'action des préparations commerciales d'histidine* ». (C. R. Société Biologie de Strasbourg, numéro 29, 1935.)
- STOLZ. — « *Traitement de l'ulcus gastro-duodéal par l'histidine* ». (Bulletin Société Nationale Chirurgie, 13, février 1935.)

STOLZ ET WEISS. — « *Le traitement de l'ulcus gastro-duodéal par l'histidine. Résultats de deux années d'expérience clinique* ». (Bulletin Société Nationale Chirurgie, 13 février 1935.)

TRUELLE. — « *Etude critique de la valeur antialgique du chlorhydrate d'histidine* ». (Thèse de Paris 1935.)

VÉRAN. — « *Traitement de l'Angine de Poitrine par les acides aminés* ». (Paris Médical, 31 mars 1934.)

WALTHER. — « *Le traitement des douleurs gastriques et des vomissements de la grossesse par l'histidine* ». (Bulletin de la Société de Gynécologie et Obstétrique de Paris, numéro 3, mars 1938. Communication à la séance du 7 mars 1938.)

WEISS ET ARON. — « *Rôle des Acides aminés dans l'évolution de l'ulcère expérimental. Influence de l'histidine* ». (La Presse Médicale, 22 novembre 1933.)

— « *Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental. Le rôle de certains acides aminés dans la pathogénie de l'ulcère et dans sa thérapeutique* ». (Bulletin de la Société Nationale de Chirurgie, 10 juin 1933.)

— « *Bases expérimentales du traitement de l'ulcus gastro-duodéal par l'histidine* ». (Société de Biologie de Strasbourg, mai 1935.)

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Les « brûlures d'estomac » de la gestation.....	3
Les vomissements	7
Méthode d'utilisation	13
Observations	17
L'histidinurie	43
Mode d'action de l'histidine.....	51
Conclusions	59
Bibliographie	63

Etablissements DREYFUS & CHARPENTIER,
Imprimeurs,
8, rue de Choiseul,
PARIS

